

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
TEKSTILNO-TEHNOLOŠKI FAKULTET

ZAVRŠNI RAD
OPTIMIRANJE REAKCIJE REDUKCIJE
4-HIDROKSI-3-NITROBENZONITRILA

Katarina Ištef

Zagreb, srpanj 2017.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
TEKSTILNO-TEHNOLOŠKI FAKULTET

Zavod za primjenjenu kemiju

ZAVRŠNI RAD

Optimiranje reakcije redukcije 4-hidroksi-3-nitrobenzonitrila

izv. prof. dr. sc. Livio Racané

Katarina Ištef, 9543/TTI

Zagreb, srpanj 2017.

Temeljna dokumentacijska kartica

Rad je izrađen u Zavodu za primjenjenu kemiju Tekstilno-tehnološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu u sklopu projekta Hrvatske zaklade za znanost br. 5596 (Synthesis and cytostatic evaluations of novel nitrogen heterocyclic library SCIENCENTRY).

Broj stranica: 34

Broj tablica: 4

Broj slika: 2

Broj literaturnih izvoda: 12

Članovi povjerenstva:

1. izv. prof. dr. sc. Mario Cetina, predsjednik
2. izv. prof. dr. sc. Livio Racané, član (mentor)
3. doc. dr. sc. Sanja Ercegović-Ražić, član
4. doc. dr. sc. Iva Rezić, zamjenik člana

Datum predaje i obrane rada:

SAŽETAK

Cilj ovog rada bio je naći alternativnu efikasnu metodu redukcije 4-hidroksi-3-nitrobenzonitrila (**1**) koja se može provesti u našem laboratoriju. U literaturi postoji opisana metoda redukcije nitroarena **1**, no ona se temelji na katalitičkom hidrogeniranju koja zahtjeva upotrebu elementarnog vodika, za čije rukovanje ne postoje odgovarajući sigurnosni uvjeti u našem laboratoriju.

Istražene su dosad neopisane alternativne metode redukcije 4-hidroksi-3-nitrobenzonitrila (**1**) upotrebom tri različita reducensa: kositrenog(II) klorida u neutralnim i kiselim uvjetima, željeza u kiselim uvjetima i cinka u kiselim i baznim uvjetima. Pronađeno je da je reakcija redukcije upotrebom kositrenog(II) klorida u kiselim uvjetima najučinkovitija.

Optimirana je reakcija redukcije nitro-derivata **1** u 3-amino-4-hidroksibenzonitrilu uz $\text{SnCl}_2 \times 2\text{H}_2\text{O}$ kao reducens te je pronadeno da se uz 4 ekvivalenta reducensa u vodeno-kloridno-kiselom mediju, na temperaturi refluksa u trajanju od 15 minuta, željeni amino-derivat dobije u odličnom iskorištenju od 89 %.

Ključne riječi:

Aromatski amini, redukcija, optimiranje reakcije

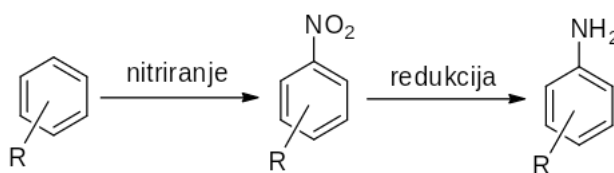
SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. TEORIJSKI DIO	2
2.1. STRUKTURA I SVOJSTVA AMINA	2
2.1.1. Priprava amina	2
2.1.2. Aromatski amini	4
2.1.2.1. Anilin	5
2.2. KEMIJSKA SVOJSTVA AROMATSKIH AMINA	6
2.2.1. Kiselo-bazna svojstva	6
2.2.2. Reaktivnost aromatskih amina	9
2.2.2.1. Reakcija oksidacije [3]	9
2.2.2.2. Reakcija aciliranja	10
2.2.2.3. Reakcija <i>N</i> -alkiliranja	10
2.2.2.4. Reakcija s nitritnom kiselinom [1]	10
2.2.2.5. Reakcija diazotacije i kopulacije	12
2.3. TOKSIČNOST AROMATSKIH AMINA	14
3. EKSPERIMENTALNI DIO	19
3.1. Redukcija 4-hidroksi-3-nitrobenzonitrila sa SnCl_2 u etanolu	19
3.2. Redukcija 4-hidroksi-3-nitrobenzonitrila sa željezom	22
3.3. Pokušaj redukcije 4-hidroksi-3-nitrobenzonitrila sa cinkom	23
4. REZULTATI I RASPRAVA	25
5. ZAKLJUČAK	28
6. LITERATURA	29

1. UVOD

Aromatski amini mogu se smatrati derivatima najjednostavnijeg predstavnika anilina i uobičajeno se priređuju reakcijom redukcije odgovarajućih aromatskih nitro spojeva [1].

Aromatski nitro-spojevi su mnogo češći jer se jednostavno priređuju elektrofilnim nitriranjem aromatskih spojeva. Nitro-skupina je relativno stabilna prema mnogim reagensima. Inertna je prema kiselinama i mnogim elektrofilnim reagensima, a također je stabilna i prema mnogim oksidirajućim sredstvima. Najvažnija reakcija nitro-skupine u nitroarenima je redukcija, pri čemu se dobivaju odgovarajući aromatski amini.



Zbog industrijske važnosti aromatskih amina intenzivno se istražuju sintetske metode redukcije kojima se mogu dobiti odgovarajući anilini.

Cilj ovog rada bilo je naći alternativnu efikasnu metodu redukcije

4-hidroksi-3-nitrobenzonitrila (**1**) koja se može provesti u našem laboratoriju. U literaturi postoji opisana metoda redukcije nitroarena **1** [2], no ona se temelji na katalitičkom hidrogeniranju koja zahtjeva upotrebu elementarnog vodika, za čije rukovanje ne postoje odgovarajući sigurnosni uvjeti u našem laboratoriju.

2. TEORIJSKI DIO

2.1. STRUKTURA I SVOJSTVA AMINA

Amini su spojevi u kojima je jedna ili više alkilnih ili arilnih skupina vezana na dušik. Moglo bi ih se smatrati organskim derivatima amonijaka, na isti način kao što se alkohole i etere može smatrati organskim derivatima vode.

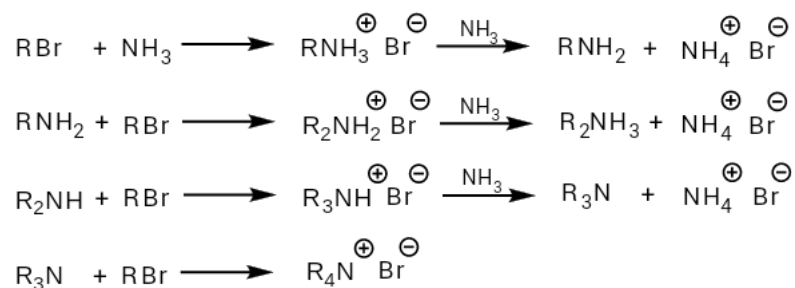
Dijele se na primarne, sekundarne, tercijarne i kvaterne ovisno o broju alkilnih ili arilnih skupina vezanih na dušik. Kvaterni amonijevi spojevi mogu se smatrati derivatima anorganskih amonijevih soli. [1]

2.1.1. Priprava amina

Alifatski se amini pripremaju direktnim alkiliranjem amonijaka ili drugih amina [1].

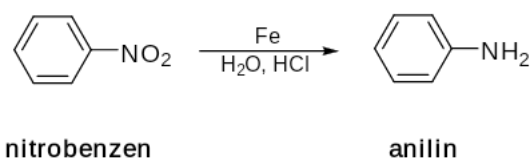
Amonijak reagira s primarnim alkil-halogenidima prema S_N2 mehanizmu dajući alkilamonijeve halogenide.

Ovisno o upotrebljenom molarnom omjeru amonijaka prema alkil-halogenidu, mogu se dobiti primarni, sekundarni ili terciarni amini te kvaterne amonijeve soli. Sintaza nije jednoznačna i ne može se kontrolirati pa nastaje smjesa produkata.

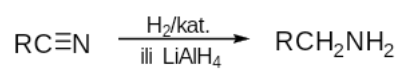


Primarni alifatski i aromatski amini mogu se dobiti iz drugih dušikovih derivata:

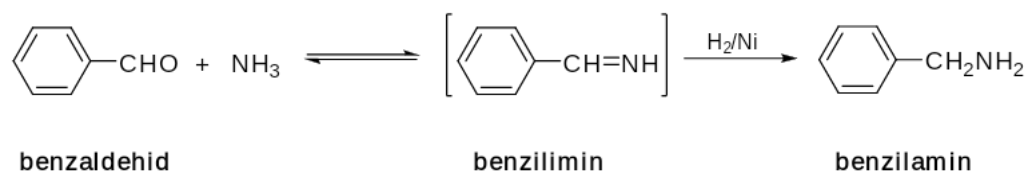
- redukcijom nitro spojeva



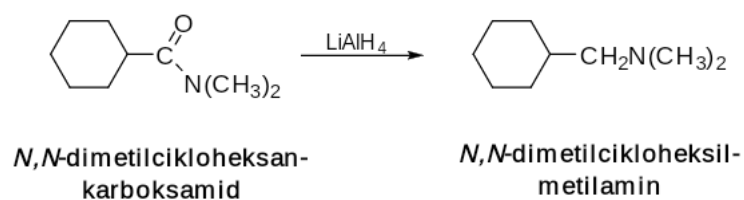
- redukcijom nitrila



- redukcijom imina



- redukcijom amida

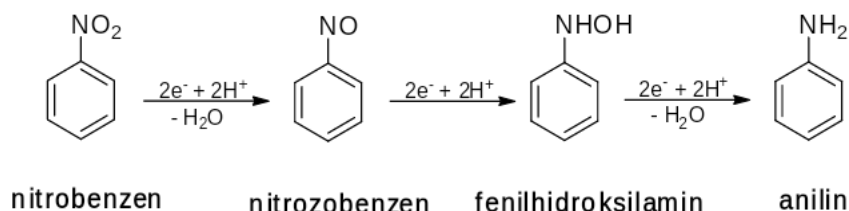


2.1.2. Aromatski amini

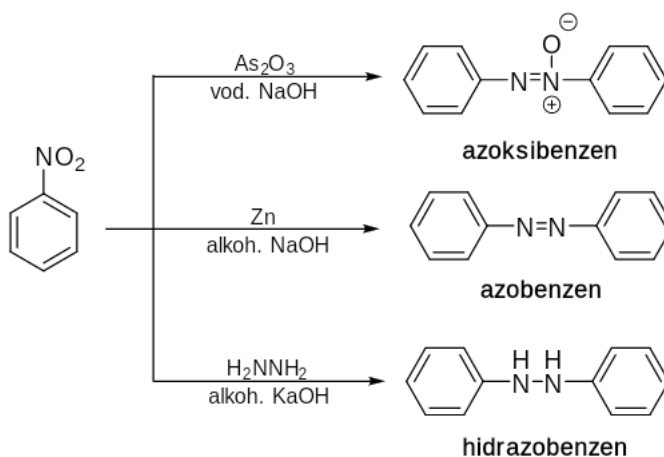
Aromatski amini mogu se smatrati derivatima najjednostavnijeg predstavnika anilina. Najčešće se priređuju reakcijom redukcije odgovarajućih aromatskih nitro spojeva.

Aromatski nitro-spojevi su mnogo češći jer se jednostavno priređuju elektrofilnim nitriranjem aromatskih spojeva. Nitro-skupina je relativno stabilna prema mnogim reagensima. Inertna je prema kiselinama i mnogim elektrofilnim reagensima, a također je stabilna i prema mnogim oksidirajućim sredstvima. Najvažnija reakcija nitro-skupine u nitroarenima je redukcija, a reakcijski produkt ovisi o reakcijskim uvjetima.

Redukcija nitro-skupine odvija se preko nekoliko intermedijarnih spojeva, koji se u kiselom mediju ne mogu izolirati nego brzo prelaze u krajnji produkt.



Redukcijom nitro-spojeva u bazičnom mediju nastaju sljedeći spojevi:



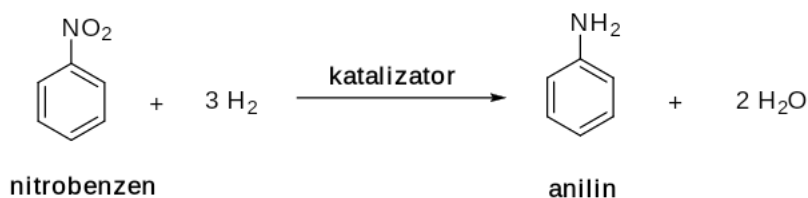
Svi se gore navedeni spojevi reduciraju u anilin u kiselim uvjetima.

2.1.2.1. Anilin

Anilin je organski spoj molekulske formule $C_6H_5NH_2$ [3]. Sastoji se od benzenske jezgre na koju je vezana amino skupina. Anilin, kao i ostali hlapivi amini, imaju miris po pokvarenoj ribi. Brzo gori, tokom gorenja se dimi, što je karakteristika aromatskih spojeva.

Njegova glavna upotreba je kao intermedijar u proizvodnji bojila, plastičnih masa i ostalih industrijskih kemikalija. Najviše se upotrebljava u pripremi metilen-dianilina te srodnih spojeva pomoću kondenzacije sa formaldehidom. Ostala upotreba mu je u proizvodnji gume, herbicida, boja i pigmenata te u medicini. Glavna upotreba anilina je u industriji bojila. Prvo sintetsko bojilo proizvedeno je 1856. kada je otkriven mauvein, a zatim su uslijedila ostala bojila kao što su safranin, indulin te fuksin. Prvo azo bojilo bilo je anilinsko žuto.

Industrijska proizvodnja anilina odvija se u dva koraka. U prvom koraku, reakcijom nitriranja benzen reagira sa koncentriranom smjesom nitratne i sumporne kiseline na temperaturama $50-60^{\circ}C$ pri čemu nastaje nitrobenzen. Nitrobenzen se zatim u drugom koraku hidrogenira vodikom na temperaturi $200-300^{\circ}C$ u prisutstvu metalnih katalizatora.

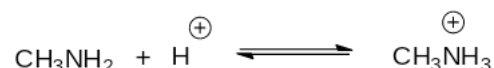


Anilin se još industrijski alternativno sintetizira iz amonijaka i fenola koji se izvodi iz kumenskog postupka.

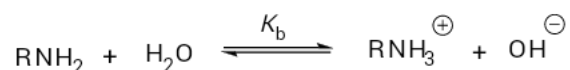
2.2. KEMIJSKA SVOJSTVA AROMATSKIH AMINA

2.2.1. Kiselo-bazna svojstva

Amini imaju proton-akceptorska (bazna) svojstva zbog slobodnog elektronskog para na dušikovom atomu [1]. Oni su Lewisove baze kao alkoholi i eteri. Amini lakše vežu proton od alkohola, ali je alkiloksonijev ion kiselij i od alkilamonijevog iona.



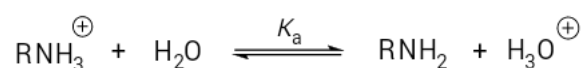
Vodena otopina amina je bazična jer su amini mnogo bazičniji od vode.



Amini su slabije baze od alkalijskih hidroksida, ali između njih postoji razlika u bazičnosti. Alifatski amini su bazičniji od amonijaka, a aromatski su slabije baze od amonijaka. Bazičnost amina opada ovim redoslijedom:



Uobičajeno je dati konstantu disocijacije odgovarajućeg amonijevog iona kada se uspoređuje bazičnost amina. Na taj su način kiseline i baze prikazane na zajedničkoj ljestvici $\text{p}K_a$ -vrijednosti.

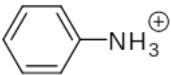
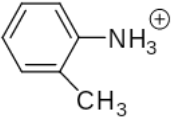
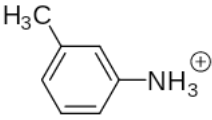
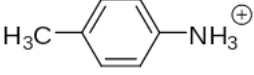
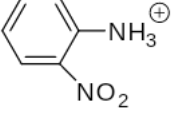
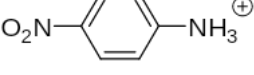
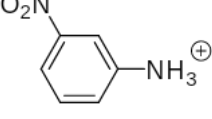
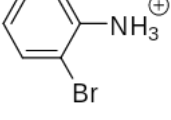
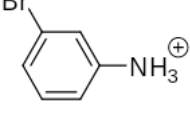
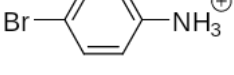


U vodenim se otopinama $\text{p}K_a$ -vrijednosti i $\text{p}K_b$ -vrijednosti dovode u vezu preko konstante disocijacije vode:

$$\text{p}K_a = 14 - \text{p}K_b$$

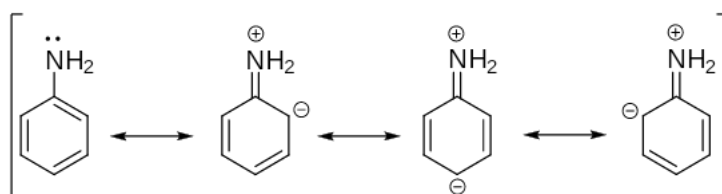
Kod baza se prikazuje pK_a -vrijednosti konjugirane kiseline tj. kod amina je to pK_a -vrijednosti odgovarajućeg amonijevog iona. U sljedećoj tablici navedene su pK_a -vrijednosti nekih alifatskih i aromatskih amonijevih iona:

Tablica 1. Kiselost nekih alkilamonijevih iona i supstituiranih anilinijevih iona [1]

spoj	pK_a	spoj	pK_a
	4.6	NH_4^+	9.24
	4.44	$CH_3NH_3^+$	10.62
	4.72	$CH_3CH_2NH_3^+$	10.64
	5.10	$(CH_3)_3CNH_3^+$	10.68
	-0.26	$(CH_3)_2NH_2^+$	10.73
	1.00	$(CH_3CH_2)_2NH_2^+$	10.94
	2.47	$(CH_3)_3NH^+$	9.79
	2.53		
	3.58		
	3.86		

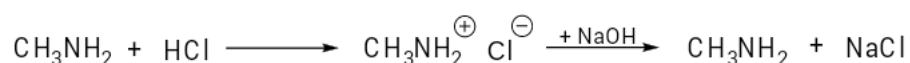
Porastom pK_a -vrijednosti amonijevih iona odgovarajućih amina znači da se povećava njihova bazičnost. Alkilamonijevi ioni su manje kiseli od amonijevih, što znači da su odgovarajući amini bazičniji od amonijaka. Kiselost anilinijeva iona je veća nego alkilamonijeva iona, što znači da su u vodenoj otopini arilamini manje bazični od alkilamina.

Alifatski su amini jači od amonijaka jer alkilne skupine sa svojim pozitivnim induktivnim efektom povećavaju elektronsku gustoću na dušiku pa se proton lakše veže. Nasuprot tome, aromatski prsten odvlači elektronsku gustoću s dušika te se proton slabije veže.



Bazičnost se mijenja ako aromatski amin ima na aromatskom prstenu vezan još neki supstituent pa tako onaj s +I induktivnim efektom povećava bazičnost, a sa –I induktivnim efektom ju smanjuje.

Zbog svojih baznih svojstava amini daju soli s kiselinama:



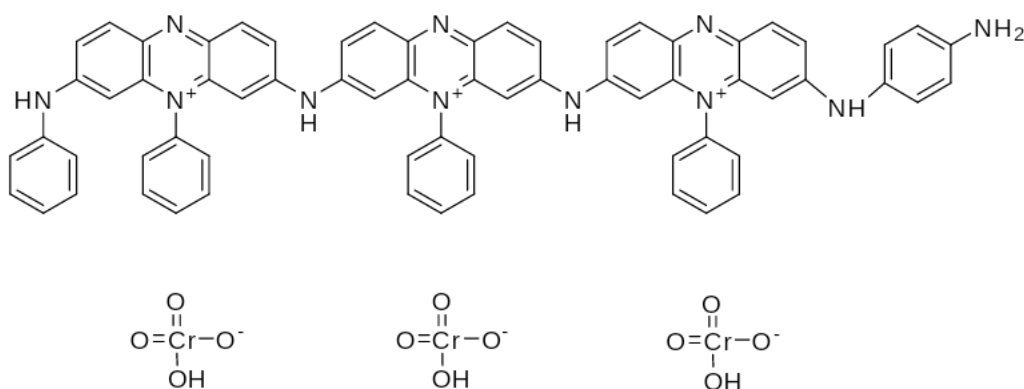
U ovoj reakciji natrijeva lužina istiskuje metilamin kao jača baza iz njegove soli.

Soli amina su ionski spojevi topljivi u vodi pa se amini mogu jednostavno razdvojiti od neutralnih organskih spojeva netopljivih u vodi.

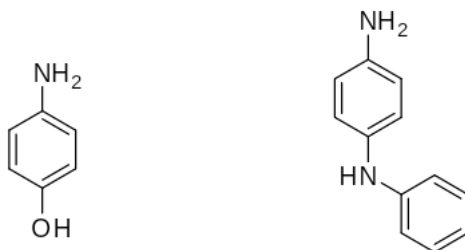
2.2.2. Reaktivnost aromatskih amina

2.2.2.1. Reakcija oksidacije [3]

Oksidacija anilina može se odvijati na dušiku ili može doći do formiranja nove C-N veze. U alkalnom mediju iz amina nastaje azobenzen, dok arsenatna kiselina proizvodi ljubičasto obojeni spoj violanilin koji se koristi za bojenje vune i svile. Kromna kiselina anilin oksidira u kinon, dok klorati u prisutstvu metalnih soli daju takozvano 'anilinsko crnilo' kao produkt oksidacije anilina.



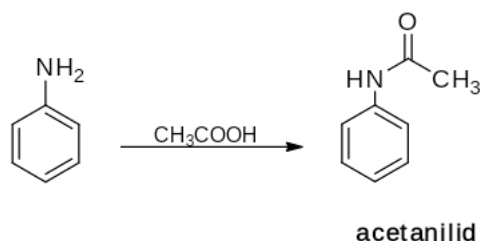
Klorovodična kiselina i kalijev klorat oksidacijom anilina daju kloranil (tetraklor-1,4-kinon). Hipoklorasta kiselina u reakciji s anilinom daje 4-aminofenol i p-aminodifenilamin.



Oksidacija sa persulfatom i anilinom daje više polianilinskih spojeva, a ti polimeri pokazuju dobra redoks i kiselo-bazna svojstva.

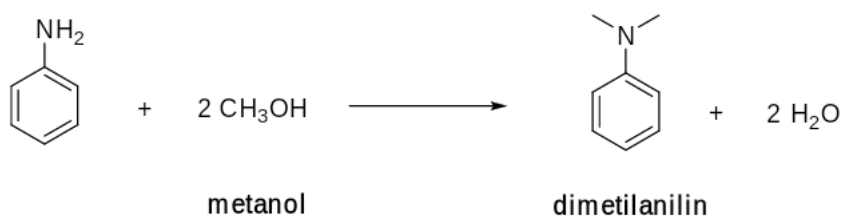
2.2.2.2. Reakcija aciliranja

Anilin reagira sa karboksilnim kiselinama, anhidridima kiselina te acil-kloridima kao što je acetil-klorid pri čemu nastaju odgovarajući amidi. Amidi dobiveni od anilina ponekad se nazivaju anilidi, kao što je acetanilid dobiven reakcijom octene kiseline i anilina, koji se još naziva antifebrin.



2.2.2.3. Reakcija N-alkiliranja

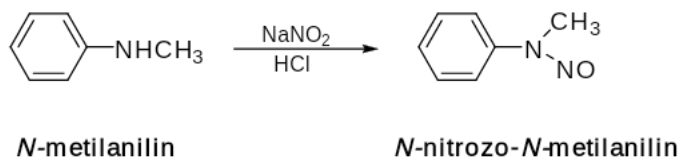
Reakcija anilina sa metanolom pri povišenoj temperaturi preko kiselih katalizatora naziva se *N*-metiliranje i daje *N*-metilanilin i *N,N*-dimetilanilin prema sljedećoj reakciji:



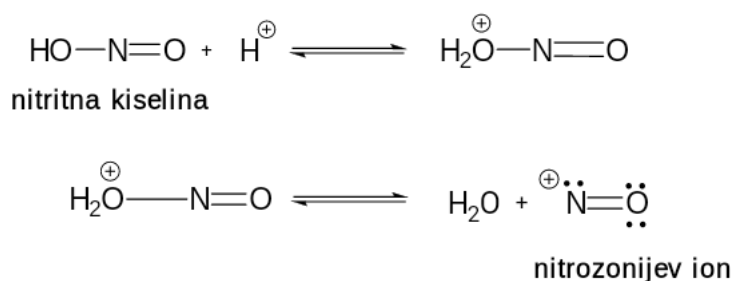
Osim ove reakcije s metanolom, *N*-alkiranje se uobičajeno laboratorijski provodi i s alkil-jodidima pri čemu mogu nastati sekundarni i tercijarni amini ovisno o upotrijebljenom molarnom omjeru reaktanata.

2.2.2.4. Reakcija s nitritnom kiselinom [1]

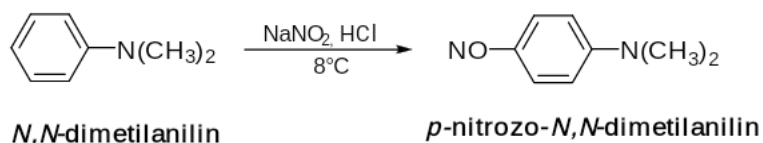
Alifatski i aromatski sekundarni amini daju u reakciji s nitritnom kiselinom *N*-nitrozo spojeve koji se još nazivaju *N*-nitrozoamini.



Reagens je nitrozonijski ion NO^+ koji nastaje raspadom nitritne kiseline u kiselom mediju:

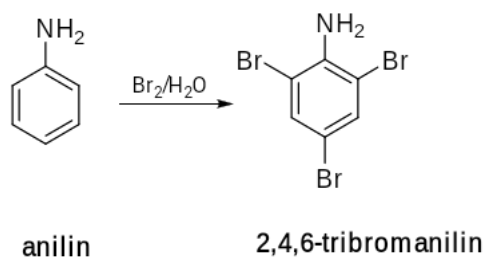


Tercijarni aromatski amini ne reagiraju s nitritnom kiselinom na prikazani način. Nitrozonijski ion (NO^+) kao slabi elektrofil reagira s ugljikovim atomom aromatskog prstena te dolazi do reakcije elektrofilne aromatske supstitucije.



Primarni alifatski amini u reakciji s nitritnom kiselinom daju smjesu alkohola, alkil-halogenida i alkena. U prvom stupnju dolazi do nastanka nestabilnih diazonijevih soli, koje raspadom daju karbokatione. Oni reagiraju s prisutnim nukleofilima dajući navedene produkte.

S druge strane, aromatski amini lako ulaze u reakciju elektrofilne supstitucije u prstenu jer amino-skupina kao jaka elektron donorska skupina snažno aktivira benzenski prsten usmjeravajući ulazak supstituenata u *o*- i *p*-položaj, kao što je primjerice kod reakcije bromiranja anilina.



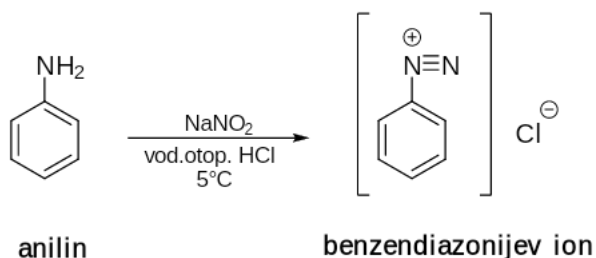
2.2.2.5. Reakcija diazotacije i kopulacije

Primarni aromatski amini reakcijama diazotacije i kopulacije daju azo-spojeve.

Azo- i diazo- spojevi su dvije skupine spojeva za koje je karakteristično da sadrže dva atoma dušika u funkcijskoj skupini.

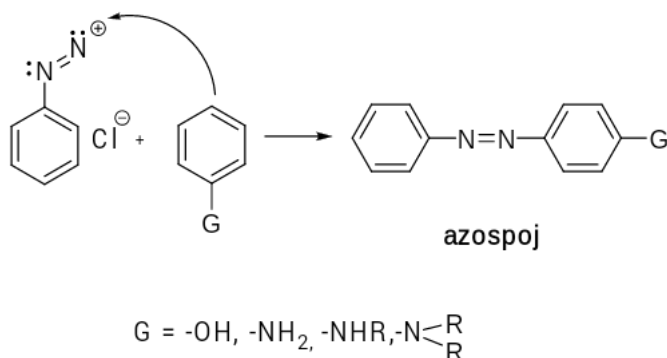


Djelovanjem nitritne kiseline na primarne aromatske amine nastaju diazonijeve soli, a reakcija se naziva diazotacija:



Ovom se reakcijom pripravlja azo-bojila. Ovako dobiven diazonijev spoj veže se na neku aktivnu kopulacijsku komponentu reakcijom diazo-kopuliranja.

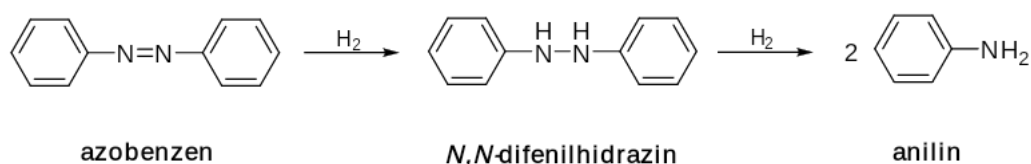
Diazo-kopulacija je reakcija u kojoj arendiazonijeve soli djeluju kao elektrofilu u aromatskim supstitucijama.



Reakcija kopuliranja teče samo onda kada je aromatski prsten aktiviran elektron-donorskim supstituentom (G) jer je arendiazonijev kation slabi elektrofil koji napada benzenski prsten na mjestu povećane elektronske gustoće.

Među azo-spojevima, najvažniji su aromatski predstavnici koji nastaju reakcijom diazo-kopulacije. Aromatski azo-spojevi su obojeni, stoga se upotrebljavaju kao bojila za prehrambene proizvode, tekstil i dr. te kao indikatori.

Redukcijom uz uporabu pogodnog reducensa azo-spojevi se mogu reducirati u bezbojne hidrazo-spojeve i dalje u aromatske amine:



Do ove reakcije reduktivnog cijepanja azo-spojeva može doći i u organizmima

sisavaca, a reakcija je katalizirana enzimima. Također do ovog reduktivnog cijepanja azo-veze može doći pod utjecajem bakterija pri čemu ovisno o prisutnom supstituentu na aromatskom prstenu mogu nastati toksični aromatski amini.

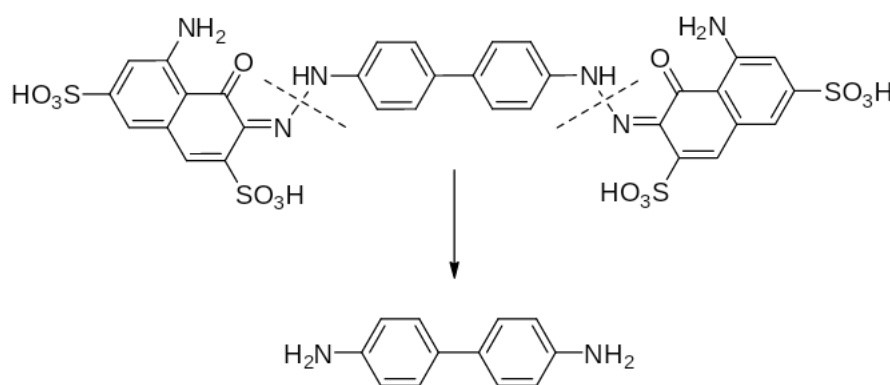
2.3. TOKSIČNOST AROMATSKIH AMINA

Azo-bojila u čistom obliku rijetko su toksična, osim nekih koja sadrže slobodne amino skupine, no redukcijom nekih azo-bojila dolazi do cijepanja azo-veza što dovodi do stvaranja amina koji mogu biti toksikološki i ekološki nepovoljni te je primjena takvih bojila ograničena [4].

Azo-veza je često najslabiji dio molekule azo-bojila i vrlo lako može doći do enzimskog raspada u organizmima sisavaca. U organizmu dolazi do redukcije azo-bojila zbog bakterija koje se nalaze u probavnom traktu, ali i u drugim organima kao što su jetra, bubrezi, srce, pluća, mozak gdje se azo-bojila mogu reducirati i stvarati kancerogene aromatske amine. Produkti reakcije apsorbiraju se u crijevima i vežu za DNA što uzrokuje mutacije i stvaranje tumora. Izloženost aromatskim aminima može uzrokovati oksidaciju željeza hemoglobina Fe^{2+} u Fe^{3+} što blokira vezanje kisika i rezultira slabošću i vrtoglavicom.

Kancerogenost aromatskih amina varira ovisno o njihovoj strukturi [5]. Aromatski amini koji se sastoje od dva ili više aromatska prstena imaju veliki potencijal kancerogenosti. Nekonjugirani prsteni mogu također biti kancerogeni, ali je vjerojatnost manja.

Sljedeća struktura prikazuje cijepanje bojila u životinjskom organizmu [6]. Ona prikazuje vodotopivo azo-bojilo koje proizvodi kancerogeni metabolit tijekom redukcije u životinjskom organizmu (Slika 1.).



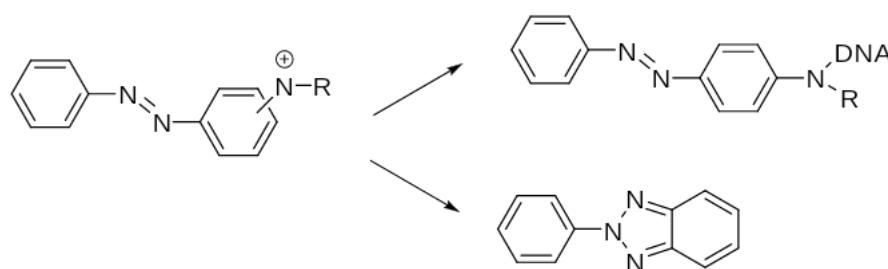
Slika 1. Tipično vodotopivo azo-bojilo koje proizvodi kancerogeni metabolit [6]

Supstituenti vezani na aromatskim prstenima azo-bojila različito djeluju na toksičnost. Nitro, metilne, metoksi skupine ili halogeni elementi povećavaju toksičnost bojila, dok karboksilne i sulfo skupine uglavnom smanjuju štetnost.

Kancerogeni aromatski amini koji se nalaze u nekim industrijskim azo-bojilima su: supstituirani anilini, supstituirani tolueni, supstituirani benzidini i 2-naftilamin.

Aromatski amini, osim djelovanjem bakterija, mogu nastati i kao posljedica raspada bojila pod utjecajem topline ili sunčeve svjetlosti [4]. Razni supstituirani aminobenzeni, aminonaftaleni i aminobenzidini nisu biološki razgradivi, naročito sulfonirani aromatski amini zbog hidrofilnog karaktera sulfo skupine.

Dokazano je da kancerogenost ovisi o metaboličkim promjenama pri kojima se ove strukture cijepaju na elektrofilne čestice koje reagiraju s područjima DNA bogatima elektronima te tako utječu na sintezu proteina. Ustanovljena je povezanost same strukture bojila s kancerogenim djelovanjem. Uspoređujući hidrofobna azo-bojila koja sadrže amino skupinu u *ortho*- i *para*- položaju, došlo se do zaključka da su *para*-izomeri kancerogeni, dok *ortho*-izomeri nisu (Slika 2.). Ova se pojava objašnjava time što *p*-izomeri reagiraju s DNA, a *o*-izomeri stvaraju zatvorene cikličke spojeve.



Slika 2. Prikaz razlike reakcija *para*- i *ortho*- izomera

Toksičnost aromatskih amina definirana je pomoću MAK vrijednosti [7]. MAK vrijednost se definira kao maksimalna koncentracija kemijske tvari na radnom mjestu u zraku koja nema štetne posljedice na zdravlje radnika niti uzrokuje neobjašnjive smetnje čak i kad im je osoba svakodnevno izložena u dugim periodima.

MAK vrijednosti zasnovane su na nekoliko kategorija:

- kancerogenost
- nadražujuće djelovanje
- doprinos sustavne toksičnosti nakon perkutane apsorpcije
- rizik tokom trudnoće
- mutagenost zametnih stanica

Svakako je najznačajnija ona toksičnost koja može izazvati rak ili mutacije zametnih stanica, a sama kancerogenost je podijeljena u nekoliko kategorija [8]:

Kategorija 1 označava spojeve koji uzrokuju rak kod ljudi te se pretpostavlja da doprinose riziku nastanka raka. Kategorija 2 predstavlja spojeve za koje se smatra da su kancerogeni za ljude. Kategorija 3A predstavlja spojeve koji uzrokuju rak kod ljudi ili životinja ili za koje se smatra da su kancerogeni za ljude. Kategorija 3B predstavlja spojeve za koje su studije na životinjama potvrdile kancerogene efekte, ali nema dovoljno podataka za klasifikaciju u jednu ili više kategorija. Kategorija 4 predstavlja tvari koje uzrokuju rak kod ljudi ili životinja ili za koje se smatra da su kancerogene za ljude te za koje MAK vrijednost može biti izvedena.

Tablica 2. Karcinogeni aromatski amini definirani prema MAK listi [8]

IME SPOJA	CAS broj	KATEGORIJA KANCEROGENOSTI *
4-Aminobifenil	[92-67-1]	1
Benzidin	[92-87-5]	1
4-Klor-o-toluidin	[95-69-2]	1
2-Naftilamin	[91-59-8]	1
o-Toluidin	[95-53-4]	1
o-Aminoazotoluen	[97-56-3]	2
6-Amino-2-etoksinaftalen	[293733-21-8]	2
o-Anisidin	[90-04-0]	2
<i>p</i> -Kloranilin	[106-47-8]	2
2,4-Diaminoanizol	[615-05-4]	2
4,4'-Diaminodifenilmetan	[101-77-9]	2
IME SPOJA	CAS broj	KATEGORIJA KANCEROGENOSTI *

1,5-Diaminonaftalen	[2243-62-1]	2
3,3'-Diklorbenzidin	[91-94-1]	2
3,3'-Dimetoksibenzidin	[119-90-4]	2
3,3'-Dimetilbenzidin	[119-93-7]	2
4,4'-Metilen-bis(2-kloranilin)	[101-14-4]	2
4,4'-Metilen-bis(2-metilanilin)	[838-88-0]	2
5-Metil- <i>o</i> -anisidin	[120-71-8]	2
<i>N</i> -Nitrozoetilfenilamin	[612-64-6]	2
<i>N</i> -Nitrozometilfenilamin	[614-00-6]	2
5-Nitro- <i>o</i> -toluidin	[99-55-8]	2
4,4'-Oksidianilin	[101-80-4]	2
4,4'-Tiodianilin	[139-65-1]	2
Toluen-2,4-diamin	[95-80-7]	2
2,4,5-Trimetilanilin	[137-17-7]	2
4-Nitroanilin	[100-01-6]	3A
4-Aminodifenilamin	[101-54-2]	3B
3-Amino-9-etilkarbazol	[132-32-1]	3B
5-Klor- <i>o</i> -toluidin	[95-79-4]	3B
3,3'-Diaminobenzidin	[91-95-2]	3B
4-(2,4-Diklorfenoksi)-benzenamin	[14861-17-7]	3B
2,5-Dimetoksi-4-kloranilin	[6358-64-1]	3B
<i>N,N</i> -Dimetilanilin	[121-69-7]	3B
Difenilamin	[122-39-4]	3B
<i>N</i> -Metil- <i>N</i> ,2,4,6-tetranitroanilin	[479-45-8]	3B
2-Nitro-4-aminofenol	[119-34-6]	3B
4-Nitroanilin	[100-01-6]	3B
2-Nitro- <i>p</i> -fenilendiamin	[5307-14-2]	3B
<i>N</i> -Nitrozodifenilamin	[86-30-6]	3B
<i>o</i> -Fenilendiamin	[95-54-5]	3B
<i>m</i> -Fenilendiamin	[108-45-2]	3B
<i>p</i> -Fenilendiamin	[106-50-3]	3B
<i>p</i> -Toluidin	[106-49-0]	3B
Amitrol	[61-82-5]	4
IME SPOJA	CAS broj	KATEGORIJA

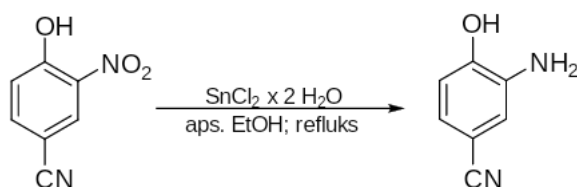
		KANCEROGENOSTI *
Anilin	[62-53-3]	4
<i>p</i> -Aminoazobenzen	[60-09-3]	-
3-Aminofenol	[591-27-5]	-
<i>p</i> -Aminofenol	[123-30-8]	-
2-Aminopiridin	[504-29-0]	-
<i>o</i> -Kloranilin	[95-51-2]	-
<i>m</i> -Kloranilin	[108-42-9]	-
3,4-Dikloranilin	[95-76-1]	-
<i>N</i> -(1,3-Dimetilbutil)- <i>N'</i> -fenil- <i>p</i> -fenilen diamin	[793-24-8]	-
4,4'-Dioktildifenilamin	[101-67-7]	-
<i>N,N</i> -Difenil- <i>p</i> -fenilendiamin	[74-31-7]	-
<i>N</i> -Izopropil- <i>N'</i> -fenil- <i>p</i> -fenilendiamin	[101-72-4]	-
<i>N</i> -Metilanilin	[100-61-8]	-
<i>N</i> -Fenil-1-naftilamin	[90-30-2]	-
Tetraglicidil-4,4'-metilendianilin	[28768-32-3 1]	-
Toluen-2,5-diamin	[95-70-5]	-
<i>m</i> -Ksililendiamin	[1477-55-0]	-

3. EKSPERIMENTALNI DIO

3.1. Redukcija 4-hidroksi-3-nitrobenzonitrila sa SnCl₂ u etanolu

a) u neutralnom mediju

Jednadžba reakcije:



Upotrebijene kemikalije:

5,19 g (31,6 mmol) 4-hidroksi-3-nitrobenzonitrila

34,24 g (0,152 mol) SnCl₂x2H₂O

60 ml 20% NaOH

450 ml etera

300 ml destilirane vode

60 ml etanola

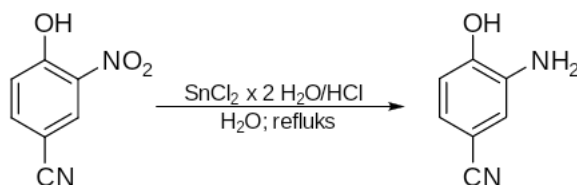
Na₂SO₄

Postupak:

U okruglu tikvicu od 250 ml otopi se 5 g (31,6 mmol) 4-hidroksi-3-nitrobenzonitrila, 34,42 g (0,152 mol) SnCl₂x2H₂O u 60 ml etanola. Reakcijska smjesa se miješa na magnetnoj mješalici i zagrijava na temperaturi refluksa 30 minuta. Dobivena svjetložuta suspenzija se zatim ohladi i izlije na smjesu leda i vode (300 ml) i neutralizira sa 20%-tnom otopinom natrijeve lužine (60 ml) do pH oko 7. U lijevku za odjeljivanje provede se zatim ekstrakcija eterom (1x150 ml, 3x100 ml), a spojeni eterski ekstrakti suše se iznad Na₂SO₄. Uparavanjem etera na rotavaporu pod sniženim tlakom izolirano je 2,84 g (69,4 %) produkta u obliku bezbojne krutine.

b) u kiselom mediju

Jednadžba reakcije:



Upotrebijene kemikalije:

5,0 g (31,0 mmol) 4-hidroksi-3-nitrobenzonitrila

30 ml H₂O

34,5 g (0,153 mol) SnCl₂·2H₂O

450 ml etera

30 ml 36% HCl

118 ml 20% NaOH

Na₂SO₄

Postupak:

U okrugloj tikvici od 250 ml priredi se otopina s 5 g (31,0 mmol)

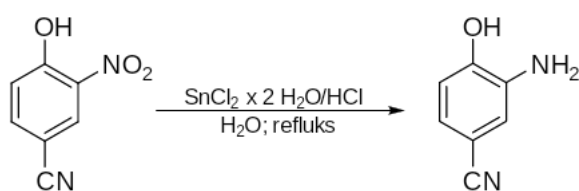
4-hidroksi-3-nitrobenzonitrila, 34,50 g (0,153 mol) SnCl₂·2H₂O u 30 ml vode.

Reakcijska smjesa se miješa na magnetnoj mješalici i zagrijava na temperaturi refluksa 30 minuta. Tokom miješanja, u malim obrocima, dodaje se 30 ml koncentrirane HCl.

Dobivena jarko žuta suspenzija se zatim ohladi i izlije na smjesu leda i vode (250 ml) i neutralizira sa 20%-tnom otopinom natrijeve lužine (118 ml) do pH oko 7 i prenese u lijevak za odijeljivanje. Ekstrakcijom s eterom (1x150 ml, 3x100 ml), sušenjem spojenih eterskih ekstrakata iznad Na₂SO₄ te uparavanjem etera na rotavaporu pod sniženim tlakom izolirano je 2,97 g (72,7 %) produkta u obliku bezbojne krutine.

c) sa 4 ekvivalenta SnCl₂·2H₂O

Jednadžba reakcije:



Upotrebljene kemikalije:

5,03 g (31,0 mmol) 4-hidroksi-3-nitrobenzonitrila

27,53 g (0,12 mol) SnCl₂·2H₂O

30 ml H₂O

30 ml 36% HCl

450 ml etera

110 ml 20% NaOH

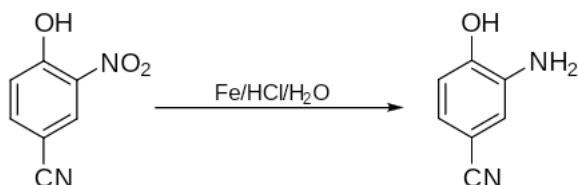
Na₂SO₄

Postupak:

U okrugloj tikvici od 250 ml otopi se 27,53 g (0,12 mol) $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ u 60 ml vode i koncentrirane HCl i doda se 5,0 g (31,0 mmol) 4-hidroksi-3-nitrobenzonitrila. Reakcijska smjesa se miješa na magnetnoj mješalici i zagrijava na temperaturi refluksa 30 minuta. Obezbojena suspenzija se ohladi i izlije na smjesu leda i vode i zaluži sa 20%-tnom NaOH (110 ml). Ekstrakcijom s eterom (1x150 ml, 3x100 ml), sušenjem spojenih eterskih ekstrakata iznad Na_2SO_4 te uparavanjem etera na rotavaporu pri sniženom tlaku izolirano je 3,18 g (89 %) produkta u obliku bezbojne krutine.

3.2. Redukcija 4-hidroksi-3-nitrobenzonitrila sa željezom

Jednadžba reakcije:



Upotrebijene kemikalije:

2,46 g (15 mmol) 4-hidroksi-3-nitrobenzonitrila

4,26 g (70 mmol) željeza

9 ml 36% HCl

220 ml H₂O

550 ml etera

Silikagel

NaHCO₃

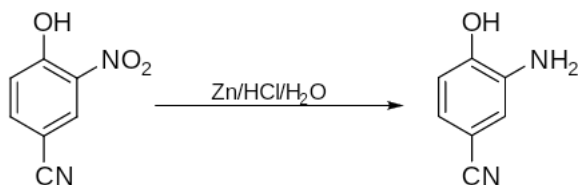
Postupak:

U Erlenmeyerovoj tikvici od 500 ml otopi se 2,46 g (15 mmol) 4-hidroksi-3-nitrobenzonitrila u vodi (220 ml) i 9 ml koncentrirane HCl. Reakcijska smjesa se uroni u ultrazvučnu kupelj, doda joj se 4,26 g (70 mmol) željeza i zagrijava na temperaturi 60-70°C 45 minuta. Suspenzija se zatim ohladi te se željezo odijeli titracijom reakcijske smjese preko stupca silikagela. Otopina se neutralizira zasićenom otopinom NaHCO₃ i ekstrahira eterom (1x200 ml, 1x150 ml, 2x100 ml). Spojeni eterski ekstrakti se otpare na rotavaporu. Izolirano je 0,81 g (40,1%) produkta u obliku žutonarančaste krutine. Produkt se prekrystalizira iz vode (40 ml) uz aktivni ugljen te je dobiveno 2,15 g produkta u obliku ružičastih kristala.

3.3. Pokušaj redukcije 4-hidroksi-3-nitrobenzonitrila sa cinkom

a) u kiselom mediju

Jednadžba reakcije:



Upotrebene kemikalije:

2,56 g (15,6 mmol) 4-hidroksi-3-nitrobenzonitrila

5,03 g (76,9 mmol) cinka

20 ml 36% HCl

150 ml H₂O

41,8 ml 20% NaOH

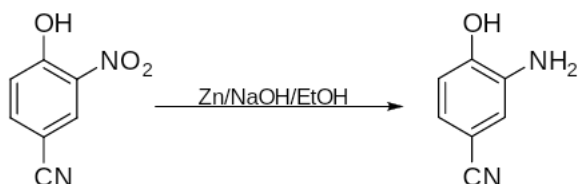
NaCl

Postupak:

U dvogrlu tikvicu od 250 ml priredi se smjesa od 2,5 g (15,6 mmol) 4-hidroksi-3-nitrobenzonitrila, 5 g (76,9 mmol) cinka u 150 ml vode. Tikvica se zagrijava na uljnoj kupelji na 90°C i na toj temperaturi počinje se dokapavati koncentrirana HCl (20 ml) kroz 30 minuta. Po završetku reakcije svjetlonarančasta suspenzija se zaluži sa 20%-tnom NaOH (41,8 ml). Pokušaj ekstrakcije s dietil-eterom bio je neuspješan zbog nemogućnosti odjeljivanja slojeva.

b) bazni medij

Jednadžba reakcije:



Upotrebijene kemikalije:

2,71 g (16,5 mmol) 4-hidroksi-3-nitrobenzonitrila

4,50 g (6,9 mmol) cinka

1,85 ml 20% NaOH

17 ml etanola

octena kiselina

Postupak:

U dvogrloj tikvici od 50 ml priredi se otopina od 2,71 g (16,5 mmol)

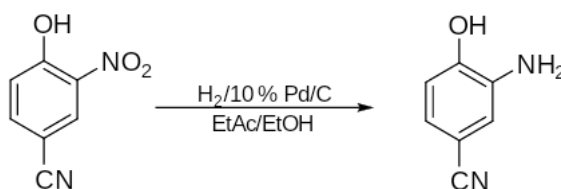
4-hidroksi-3-nitrobenzonitrila u 1,85 ml 20%-tne NaOH i 17 ml etanola. Smjesa se zagrije na 100°C te joj se kroz jedan sat dodaje 4,50 g (6,9 mmol) cinka. Smjesa se zatim ohladi i filtrira te zaostala matičnica neutralizira s octenom kiselinom.

Kromatografska analiza pokazala je da nije dobiven željeni produkt.

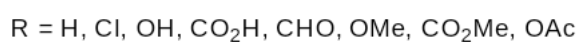
4. REZULTATI I RASPRAVA

Cilj ovog rada bilo je naći efikasnu metodu redukcije 4-hidroksi-3-nitrobenzonitrila (**1**) koja se može provesti u našem laboratoriju. U literaturi [2] postoji opisana redukcija nitro derivata **1** reakcijom katalitičkog hidrogeniranja uz 10 %-tni paladij na ugljiku u smjesi otapala etanol/etil-acetat pri čemu se dobije 2-amino-4-hidroksibenzonitril (**2**) u

iskorištenju od 79 %.



S obzirom da ova reakcija zahtjeva upotrebu elementarnog vodika, za čije rukovanje ne postoje odgovarajući sigurnosni uvjeti u našem laboratoriju, istraživanja su se usmjerila na traženje alternativne metode redukcije spoja **1**. Sinteza i industrijska važnost redukcije aromatskih nitro spojeva u amine se intenzivno istražuje i postoje mnoge sintetske metode kojima se mogu dobiti odgovarajući anilini [9]. Dodatno, prisutnost cijano skupine na našem nitro supstratu **1** nas je navela na traženje metode redukcije koja bi bila selektivna i reducirala samo nitro skupinu u amino skupinu, a da pritom cijano skupina ostane sačuvana. Poznato je da se gotovo kvantitativna iskorištenja na aril aminima dobiju upotrebom kositrovog(II) klorida dihidrata u alkoholu ili etil-acetatu [10]. Uz te reakcijske uvjete druge redukcijski i kiselo labilne skupine poput aldehidene, keto, esterske, cijano, halogeno i benzil-eterske ostaju sačuvane:



Prema toj opisanoj metodi za redukciju našeg nitro-benzonitrilnog spoja **1** dobiven je reakcijom s 5 ekvivalenata $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ u etanolu kroz 30 minuta na temperaturi refluksa ciljani amino derivat **2** u dobrom iskorištenju od 69 %. S obzirom da je iskorištenje na produktu redukcije ovom metodom bilo niže nego opisanom reakcijom hidrogeniranja [8] pokušalo se optimiranjem reakcijskih uvjeta dobiti produkt u boljem iskorištenju.

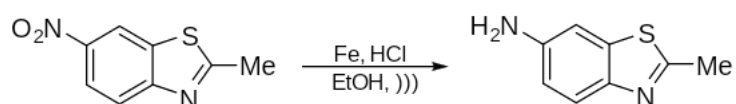
Poznato je da se reakcija redukcije s $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ može provoditi i uz kloridnu kiselinu

kao katalizator, te se time dobiju odgovarajući aromatski amini u visokim iskorištenju. Nadalje, s time da je naš nitro supstrat **1** topljiv u vodi, pokušalo se reakciju provoditi u vodi i time izbjeći upotrebu etanola kao organskog otapala. Pokazalo se da se upotrebom vode kao otapala ne utječe na iskorištenje na reakciji, te je daljnji korak u optimiranju reakcije bilo optimiranje količine $\text{SnCl}_2 \times 2\text{H}_2\text{O}$ u kloridno-kiselom vodenom mediju, a rezultati tih eksperimenata prikazani su u tablici 3. Vidljivo je da su se najbolja iskorištenja na ciljanom produktu reakcije redukcije s $\text{SnCl}_2 \times 2\text{H}_2\text{O}$ dobila upotrebom 4 ekvivalenta reducensa u kloridno-kiselom vodenom mediju na temperaturi refluksa uz trajanje reakcije od 15 minuta.

Tablica 3. Optimiranje reakcije redukcije 4-hidroksi-3-nitrobenzonitrila upotrebom $\text{SnCl}_2 \times 2\text{H}_2\text{O}$ [10]

Reducens	Otapalo	Temperatura/ °C	Vrijeme trajanja / min	Iskorištenje na produktu %
$\text{SnCl}_2 \times 2\text{H}_2\text{O}$ (5 ekv)	aps. EtOH	refluks	30	69
$\text{SnCl}_2 \times 2\text{H}_2\text{O}$ (5 ekv)	$\text{H}_2\text{O}/\text{HCl}$	refluks	30	62
$\text{SnCl}_2 \times 2\text{H}_2\text{O}$ (5 ekv)	$\text{H}_2\text{O}/\text{HCl}$	refluks	15	73
$\text{SnCl}_2 \times 2\text{H}_2\text{O}$ (6 ekv)	$\text{H}_2\text{O}/\text{HCl}$	refluks	15	72
$\text{SnCl}_2 \times 2\text{H}_2\text{O}$ (4 ekv)	$\text{H}_2\text{O}/\text{HCl}$	refluks	15	89
$\text{SnCl}_2 \times 2\text{H}_2\text{O}$ (3.3 ekv)	$\text{H}_2\text{O}/\text{HCl}$	refluks	30	81

Nedavno su autori opisali reakciju redukcije 2-metil-6-nitrobenzotiazola upotrebom željeza u kloridno-kiselom etanolnom mediju uz ultrazvuk [11] pri čemu je odgovarajući amino derivat dobiven u 92 %-tnom iskorištenju.



S obzirom da bi ova reakcija predstavljala ekološki prihvatljiviju redukciju od prethodne pokušalo se nitro-derivat **1** reducirati i primjenom te metode, a rezultati eksperimenarta prikazani su u tablici 4. Nažalost pokazalo se da je iskorištenje na ciljanom produktu bilo znatno niže nego primjenom $\text{SnCl}_2 \times 2\text{H}_2\text{O}$, tako da je ta metoda odbačena. Druga metoda, koja bi jednako tako bila ekološki prihvatljivija, je ona kod koje se kao reducens upotrebljava cink, pa se nitro-spoj **1** pokušao reducirati i ovom metodom i to u kiselom i lužnatom mediju prema opisanoj proceduri [12]. Pokazalo se TLC-analizom da je do reakcije redukcije s cinkom došlo u kiselom mediju no produkt nije bilo moguće izolirati iz guste suspenzije ekstrakcijom s eterom. U lužnatim uvjetima do redukcije s cinkom nije došlo, pa je i ova metoda odbačena.

Tablica 4. Rezultati reakcije redukcije 4-hidroksi-3-nitrobenzonitrila upotrebom elementarnog željeza i cinka [12]

Reducens	Otapalo	Temperatura/ °C	Vrijeme trajanja / min	Iskorištenje na produktu %
Fe (4.5 ekv)	H ₂ O/HCl	60-70	45	40
Fe (4.5 ekv)	H ₂ O/HCl	80-90	45	40
Fe (4.5 ekv)	80% EtOH/HCl	80-90	45	43
Zn (5 ekv)	H ₂ O/HCl	90	30	/
Zn (5 ekv)	EtOH/NaOH	100	60	/

5. ZAKLJUČAK

1. Istražene su dosad neopisane alternativne metode redukcije

4-hidroksi-3-nitrobenzonitrila (**1**) upotrebom tri različita reducensa: kositrenog(II) klorida u neutralnim i kiselim uvjetima, željeza u kiselim uvjetima i cinka u kiselim i baznim uvjetima. Pronađeno je da je reakcija redukcije upotrebom kositrenog(II) klorida u kiselim uvjetima najučinkovitija.

2. Optimirana je reakcija redukcije nitro-derivata **1** u 3-amino-4-hidroksibenzonitril uz $\text{SnCl}_2 \times 2\text{H}_2\text{O}$ kao reducens te je pronađeno da se uz 4 ekvivalenta reducensa u vodeno-kloridno kiselom mediju na temepraturi refluksa u trajanju od 15 minuta željeni amino-derivat dobije u odličnom iskorištenju od 89 %.

6. LITERATURA

- [1] Tralić-Kulenović, V., Karaman., B., Fišer-Jakić, L., *Uvod u organsku kemiju*, TTF-Sveučilište u Zagrebu, Zagreb, (2004)
- [2] Lok, R., Leone, R. E., Williams, A. J. *J. Org. Chem.* **61** (1996) 3289 – 3297.
- [3] URL: <https://en.wikipedia.org/wiki/Aniline>, pristupljeno: (18.10.2016.)
- [4] Frank P. Van der Zee: *Anaerobic azo dye reduction*, Wageningen Universitet, (2002)
- [5] Øllgaard, H., Frost, L., Galster, J., Hansen, O. C.: *Consumption, use, health and environmental aspects*, Danish Technological Institute, Kopenhagen, (1998)
- [6] Christie, R.M.: *Environmental aspects of textile dyeing*, Woodhead Publishing Limited, (2007)
- [7] Deutsche Forschungsgemeinschaft: *List of MAK and BAT Values 2015: Maximum Concentrations and Biological Tolerance Values at the Workplace*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, (2015) 9.-17.
- [8] Deutsche Forschungsgemeinschaft: *List of MAK and BAT Values 2015: Maximum Concentrations and Biological Tolerance Values at the Workplace*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, (2015) 19.-162.
- [9] Kabalka, G. W., Varma, R.S. *Reduction of Nitro and Nitroso Compounds u Comprehensive Organic Synthesis*, vol **8**, Elsevier, Oxford (1991), 363-380.
- [10] Bellamy, F. D., Ou, K. *Tetrahedron Lett.* **25** (1984) 839-842.
- [11] Hrobarikova, V., Hrobarik, P., Gajdoš, P., Fitis, I., Fakis, M., Persephonis, P, Zahradnik, P. *J. Org. Chem.* **75** (2010) 3053 – 3068.
- [12] Furniss, B.S., Hannaford, A.J., Smith, P.W.G., Tatchell, A.R. *Vogel's textbook of practical organic chemistry* 5 ed. Longman Group, Harlow Essex (1989).